

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

О.В. Пономарева
В.И. Медведь
А.В. Капинос
А.И. Соловьев
Ю.А. Тимовская
Н.П. Огородникова
В.М. Пивнюк
Т.В. Грушинская
И.В. Вовченко
Т.А. Горбатюк
Л.М. Захарцева
М.М. Носко
А.Н. Ключос

Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины

Киевский городской клинический
онкологический Центр

ГУ «Институт педиатрии,
акушерства и гинекологии
НАМН Украины»

КУ Киевского областного
Совета «Киевская областная
больница №2»

Клиника репродуктивной
медицины «Надія», Киев,
Украина

Ключевые слова: неходжкинская
лимфома, беременность,
химиотерапия, лучевая терапия,
ритуксимаб (Мабтера).

Вопрос медицинского ведения беременных женщин с диагнозом неходжкинской лимфомы (НХЛ), впервые установленным во время беременности, в последние годы активно дискутируется. Такое сочетание является достаточно редким; у значительной части больных во время беременности манифестирует болезнь Ходжкина. Отношение к данной проблеме всегда было и остается неоднозначным. Первые систематизированные сообщения относятся ко второй половине прошлого столетия. Так, в 1989 г. было опубликовано сообщение о 42 пациентках с плохим исходом [1]. Только 13 из них к моменту завершения исследования были живы, среди них 2 — с активной болезнью. 6 больных во время беременности получали полихимиотерапию (ПХТ), 14 — либо лучевую терапию (ЛТ), либо гормонотерапию (ГТ) кортикостероидами, либо хирургическое лечение; 22 пациентки лечения не получали. В 2000 г. опубликован ретроспективный обзор на материале наблюдения 96 беременных пациенток [2]. Из 90 матерей, с которыми в процессе проведения исследования поддержива-

Резюме. Представлен анализ литературы, посвященной вопросу оптимизации алгоритмов мониторинга и лечения больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ) на фоне беременности. Сочетание НХЛ и беременности является достаточно редким, мнения специалистов о лечебной тактике неоднозначны. В случаях, когда НХЛ (особенно неагрессивные гистологические подтипы) ранних стадий выявляются в III триместр беременности, прогноз достаточно благоприятный. Однако у беременных чаще наблюдаются агрессивные формы, что, вероятно, связано с молодым возрастом; выявляются поздние стадии и необычные локализации процесса. Лечебная стратегия у беременных пациенток с НХЛ должна строиться с учетом всех аспектов соотношения «риск-польза» и для матери, и для плода. Во II и III триместр беременности все авторы рекомендуют полнодозовый режим полихимиотерапии (ПХТ) из числа наиболее эффективных, в случае агрессивных НХЛ — СНОР или R-СНОР (комбинированный режим, содержащий ритуксимаб (Мабтера «Рош»). При применении на ранних стадиях НХЛ у беременных современных методов лечения ответ на него, клинические параметры течения болезни сходны с таковыми у небеременных. Согласно доступным данным большинства публикаций, в которых анализировали течение беременности, родов, состояние при рождении и последующее развитие детей пациенток с НХЛ после применения современной ПХТ в подавляющем большинстве случаев родились нормальные дети. Описан клинический случай наблюдения и лечения (лучевая терапия на вовлеченную зону; режим R-СНОР-21 — 8 курсов) больной с крупноклеточной В-клеточной НХЛ во время беременности. Пациентка родила здорового ребенка, которому в настоящее время 2 года. Сама пациентка находится в состоянии ремиссии.

ли контакт, в среднем через 21 мес (от 2 до 132) после родов только 39 были живы и без признаков заболевания, 4 были живы с продолжением болезни, а 47 умерли в среднем через 6 мес (диапазон 1–36) после родов. Пациентки, которым диагноз установлен во время III триместра беременности и в процессе обследования выявлена ранняя стадия заболевания, как правило, имеют лучший прогноз. У больных с лимфомой Беркитта результат лечения был очень плохой. Наблюдения, как правило, показывают, что в тех случаях, когда на ранних стадиях болезни у беременных применяют современные методы лечения, ответ на лечение, а также доля его неудач и параметры прогрессирования весьма сходны с показателями небеременных женщин [3–10].

Однако у большинства беременных с агрессивными гистологическими подтипами НХЛ выявляются поздние стадии заболевания и необычные локализации процесса. Агрессивные формы обычно преобладают у молодых пациентов, но среди беременных их доля выше, чем в прочей популяции [1, 11–13], с вы-

сокой частотой встречаемости лимфомы Беркитта [2, 14]. Сообщается о высокой частоте специфического поражения молочной железы, матки, шейки матки и яичников [10, 14–32]. Такая тропность обусловлена гормональным влиянием и/или увеличением притока крови к этим органам во время беременности [14, 20, 23, 24]. В сообщении [14] содержится информация о 45 женщинах, из которых у 13 было выявлено вовлечение в процесс молочной железы; у большинства из них диагностирована лимфома Беркитта; исход течения заболевания в этой подгруппе был плохим. С другой стороны, высказано предположение, что гормональные и иммунологические изменения, происходящие во время беременности, способны стабилизировать распространение лимфомы до родов [1, 13]. О вовлечении плаценты сообщают только в 5 случаях: в 1 случае выявлено поражение Т-клеточной иммунобластной лимфомой [12], в 2 — диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой [33, 34], в 1 — анапластической крупноклеточной лимфомой [3] и в 1 — лимфомой из естественных киллерных (НК) клеток [35]. Распространение материнской НХЛ на плод было описано только в 1 случае [35]. Большинство лимфом, манифестирующих на фоне беременности, склонны к диссеминации. В обзоре [14] из 73 пациенток у 67% была диагностирована стадия IV, у 12% — III, у 5% — II и у 16% — I. В исследовании [36] у 28 из 37 пациенток вовлечены экстранодальные очаги поражения, помимо костного мозга; первоначальный диагноз был подтвержден только у 16. Одним из возможных объяснений этого является частая поздняя диагностика, так как некоторые симптомы беременности имитируют симптомы лимфомы (например слабость, рвота с потерей веса, увеличение груди, колики, боли в животе). Правильный диагноз был установлен с задержкой более чем на 3 нед, у 40% из 37 пациенток, и более чем на 3 мес — у 20% [36].

Еще в 1977 г. появилось сообщение о первой успешной беременности, протекавшей на фоне распространенной формы НХЛ после лечения с применением режима ПХТ, включавшего циклофосфамид, винкристин, блеомицин и преднизолон [37]. По данным исследования [38] не наблюдали никакой разницы в частоте спонтанных аборт, преждевременных родов и пороков развития в здоровой популяции и в группе из 56 беременных с гематологическими злокачественными новообразованиями. Высказано предположение, что развитие НХЛ неблагоприятно воздействует на течение беременности, в первую очередь, в связи со смертью матери [1]. Описаны 96 случаев беременности у больных НХЛ, из которых 71 завершился рождением живых детей, но период наблюдения за большинством из них был весьма короткий (<1 мес), в части случаев судьба детей неизвестна [39]. Другими авторами проанализированы данные о 29 беременных с НХЛ, наблюдавшихся в период между 1970 и 1995 гг., которые получили СНОР или СНОР-подобные режимы ПХТ (17 пациенток — в течение I триместра) [40]; у всех ро-

дились здоровые дети с нормальным ростом и весом, без врожденных аномалий. Ранее сообщали о 19 беременных (наблюдение в период между 1975 и 1986 гг.), получавших доксорубинин-содержащую химиотерапию (ХТ), 8 из них — в течение I триместра [4]; 3 матери и их плоды умерли во время индукционной терапии, 16 родили здоровых детей спонтанно (n = 12) или с помощью кесарева сечения (n = 4) между 35 и 39 нед беременности. Младенцы при рождении были с субнормальной массой тела и без всяких видимых врожденных аномалий.

Стадирование лимфомы производится на основании анамнеза и физикального обследования, результатов гематологических и биохимических анализов, исследования костного мозга, при необходимости — спинномозговой жидкости и данных радиологического обследования. У беременных обследование с помощью ионизирующего излучения нежелательно, за исключением рентгенографии органов грудной полости. Компьютерная томография (КТ), лимфангиография, радиоизотопное сканирование и позитронно-эмиссионная томография беременным пациенткам противопоказаны. Вместо КТ можно проводить магнитно-резонансную томографию, однако во время I триместра беременности рекомендуется использовать данную процедуру с осторожностью. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и эхокардиография могут быть использованы без токсического воздействия на плод. Таким образом, возможно планирование обследования пациенток во время беременности, которое практически не оказывает токсического воздействия на плод и определяет правильную лечебную тактику, обеспечивая более благоприятный прогноз.

Лечебные опции должны применяться во время беременности особенно продуманно, с учетом всех аспектов соотношения «риск-польза» как для матери, так и для плода. Следует учитывать, что большинство противоопухолевых препаратов способны преодолевать трансплацентарный барьер. Интенсивность пассивной диффузии обусловлена физико-химическими характеристиками цитостатиков: она возрастает с уменьшением молекулярной массы, увеличением растворимости и снижением протеинсвязывающей мощности [41, 42]. Происходящие во время беременности физиологические процессы могут изменить эффективность и увеличить токсичность противоопухолевых агентов, меняя их метаболизм или клиренс: объем плазмы увеличивается в результате разведения, связывание препаратов уменьшается из-за снижения концентрации сывороточного альбумина, а также увеличения функциональной нагрузки на печень и почечной экскреции [41–44]. Воздействие цитостатических агентов на плод зависит от ряда факторов, в первую очередь, от времени экспозиции, химической структуры и дозы. На ранних сроках беременности, до 2 нед после зачатия, проведение ХТ, как правило, приводит к спонтанным аборт; со 2-й по 8-ю недели (период органогенеза) проведение ХТ связано с высоким ри-

ском возникновения врожденных пороков развития, а после начала 3-го месяца ХТ может привести к задержке роста и низкому весу ребенка при рождении. Однако следует признать, что точная степень риска возникновения аномалий развития плода после воздействия на беременных ХТ-агентов неизвестна, описаны случаи как нормального, так и аномального развития плода, даже тогда, когда ХТ проводили в течение I триместра беременности. Однако является общепризнанной точкой зрения, что из-за токсичности для плода не следует использовать антиметаболиты и алкилирующие агенты во время I триместра беременности [44, 45]. Планируя лечение, следует учитывать, что в литературе не описаны неблагоприятные последствия для плода в результате использования блеомицина, доксорубицина, даунорубицина, винбластина, винкристина. По данным [40], из 84 беременных с гематологическими злокачественными новообразованиями 38 во время I триместра беременности получали ХТ, в их числе 11 больных острой миелоидной лейкозией или лимфобластным лейкозом; пациентки получали стандартное лечение (цитозинарабинозид и доксорубицин или циклофосфамид, винкристин, преднизолон и доксорубицин); 10 больных с лимфомой Ходжкина получали лечение по схемам ABVD, ABD, EBVD или MOPP и 17 больных с НХЛ — CHOP-like режим. У всех женщин родились нормальные дети.

Систематизированы [60] материалы наблюдения (с 1996 по 2002 гг.) за 160 беременными со злокачественными новообразованиями, получавшими антрациклины, из которых у 71,5% была диагностирована гематологическая патология, из них у 21,5% — НХЛ. В 40% случаев гибель плода была связана с материнской смертностью; значительно более высокая частота неблагоприятных исходов для плода приходится на долю пациенток с острым лейкозом. Отмечены пороки развития — 3%, гибель плода — 9%, самопроизвольный выкидыш — 3%, эмбриональные осложнения — 8% (кардиотоксичность, истощение костного мозга), преждевременные роды — 6%. Антрациклины мало проникают через плаценту, в то время как алкилирующие агенты и антиметаболиты быстро проникают через плацентарный барьер в высокой концентрации и определяют высокую степень риска нарушений развития плода. Введение противоопухолевых препаратов в I триместр сопряжено с большим количеством осложнений; при более позднем применении (во II триместр беременности и предродовой период) отмечается кардиотоксичность и депрессия костного мозга. Неоспоримо также влияние дозовых нагрузок на частоту возникновения нарушений развития: при превышении курсовой дозы доксорубицина 70 мг/м² токсичность значительно увеличивается; для снижения степени риска рекомендовано во II триместр беременности проводить терапию доксорубицином в стандартных дозах, вводить препарат болюсно или в виде коротких инфузий и прекратить противоопухолевое лечение за 2 нед до родов с целью профилактики неонатальной инфекции или нейтропении.

Экстраполяция экспериментальных данных, полученных при облучении животных, материалы наблюдения за жертвами атомной бомбардировки в Японии и случаями непреднамеренного медицинского облучения позволяют оценить риск возникновения аномалий развития при проведении ЛТ беременным. Результатом воздействия ионизирующего излучения может быть пренатальная и неонатальная смертность, врожденные пороки развития, умственная отсталость и отставание в росте. Риск радиационно-индуцированных наследственных заболеваний составляет около 1%/Гр. Большинство авторов считают, что соответствующим экранированием брюшной полости доза для плода может быть снижена на 50% или более, а ЛТ можно проводить беременным пациенткам во II и III триместр с соблюдением мер предосторожности [46–49].

Лимфомы, связанные с беременностью, как правило, агрессивны по гистологическому типу, и без адекватного лечения, которое должно начинаться как можно раньше, имеют для матери плохой исход [2, 14]. Разработаны стратегии для лечения беременных женщин с НХЛ. По мнению некоторых авторов [14], во время I триместра беременности пациенткам должен быть предложен медицинский аборт и немедленно начато лекарственное лечение в режиме ПХТ. Небольшой части таких пациенток с I стадией болезни может быть предложена либо локальная ЛТ на вовлеченные зоны, либо тактика «наблюдать и ожидать» до II триместра. ЛТ всех наддиафрагмальных лимфатических зон или монохимиотерапия для стабилизации распространенных стадий болезни до наступления II триместра не являются правильным выбором для матери. Однако, когда больная и члены ее семьи отказываются от медицинского аборта, решение о тактике лечения должно быть произведено с учетом прогноза для матери и степени опасности для плода. Другие авторы [2] также рекомендуют медицинский аборт в I триместр беременности. Во II и III триместр все авторы рекомендуют полнодозовый ПХТ-режим из числа наиболее эффективных, в случае агрессивных лимфом — CHOP или R-CHOP. По мнению авторов [2], в отношении женщин с локализованным заболеванием, которые закончили 3–7 циклов ХТ по схеме CHOP, ЛТ должна быть отложена до послеродового периода, но начата не более чем через 9 нед после последнего цикла ХТ. По данным Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA), для лечения локализованных агрессивных лимфом ЛТ не показана. У пациенток с лимфомой Беркитта или лимфобластной лимфомой целесообразно проведение высокодозовой ХТ [2, 8].

Существует ограниченное число сообщений о безопасности и эффективности комбинированного ПХТ-режима, содержащего ритуксимаб (Мабтера, «Рош»), на фоне беременности [50]. Такой подход был избран, исходя из превосходства результатов лечения с использованием режима «Мабтера + CHOP» над CHOP [51]. Ритуксимаб — химерные МкАТ мышцы/человека, включающие гуманизи-

рованный иммуноглобулин G, таргетные к антигену CD20, экспрессируемому на В-лимфоцитах. Препарат используют в лечении при В-клеточной CD20⁺ НХЛ как в сочетании с ХТ, так и в качестве монотерапии. Препарат проходит через плацентарный барьер и поэтому может оказывать влияние на В-клеточный пул плода; существует потенциальный риск угнетения продукции В-клеток у последнего. Сообщается об одном случае временной лимфоцитопении у новорожденного после использования Мабтеры в лечении матери, информации о более негативном воздействии на лимфопоэз у ребенка не поступало [54]. Описан случай, при котором пациентка (стадия IIIA bulky, CD20⁺ диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома) получала ХТ по схеме СНОР без циклофосфида, с включением ритуксимаба: 4 полнодозовых цикла без побочных эффектов, затем, в состоянии частичной ремиссии, родила здоровую девочку путем кесарева сечения. После еще 2 циклов мать вошла в состояние полной ремиссии. Ребенок развивался хорошо, в 4 мес состояние периферической В-клеточной популяции было нормальным. Описаны 3 других случая применения Мабтеры у беременных, и во всех случаях беременность завершилась рождением здоровых младенцев [55]. Мабтеру вводили в течение I триместра [56], во время 15–25 недель беременности [57], от 21-й недели беременности до родоразрешения [58]. Согласно EPARs (European public assessment reports), на животных не были проведены исследования влияния ритуксимаба на репродуктивную функцию и развитие плода, поскольку не предполагалось использование данного вещества во время беременности. Таким образом, прямой перенос на человека данных, полученных в исследованиях на животных, не представляется возможным. Тем не менее приведенные выше наблюдения позволяют расценить комбинированный режим использования анти-CD20 МкАТ с ХТ как перспективный вариант лечения беременных с В-клеточными НХЛ.

Нет систематизированных данных о рецидивах НХЛ во время беременности. Для пациенток, у которых достижение 2-й ремиссии и длительная выживаемость являются реальными задачами, должна проводиться salvage-терапия. Пациенткам, которые прорецидивировали в течение первой половины беременности, необходимо предложить медицинский аборт. Те больные, у кого развился рецидив в течение 2-й половины беременности, могут получить salvage-терапию, и, если это возможно, высокодозовую ХТ с аутологичной или аллогенной трансплантацией гемопоэтических клеток после родоразрешения [2]. По данным доступной литературы, к настоящему моменту не найдено информации об индолентных нодулярных лимфомах во время беременности, описаны 2 случая индолентных лимфом кожи (2 случая грибовидного микоза; пациентки получали альфа-интерферон с хорошим терапевтическим эффектом при отсутствии токсичности) [52, 53].

Анализ течения беременности, родов и последующего развития 19 детей, рожденных от родителей с лимфомами, приводит следующая публикация [59]. У 13 женщин с лимфомами родились 16 детей, и от 3 мужчин родились 3 дочери. Родители получали только ЛТ в 1 случае, только ХТ — в 2, химиолучевую терапию (ХЛТ) — в 13 случаях. Все дети родились нормальными, без отклонений в последующем физическом и умственном развитии. Только у 1 ребенка, рожденного от матери, получавшей лечение по поводу лимфомы, были выявлены пороки развития конечностей; второй ребенок у этой женщины родился здоровым. Также проведен анализ развития 84 детей, матери которых получали ХТ во время беременности [40]. Все дети родились здоровыми, их дальнейшее физическое и интеллектуальное развитие соответствовало возрастной норме. Отклонений со стороны функции системы кровообращения, почек, печени и сердечно-сосудистой системы не отмечено, цитогенетические исследования отклонений не выявили. В процессе дальнейшего наблюдения за этими детьми онкологические либо гематологические заболевания зарегистрированы у них не были.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная *Н.В.Б.*, 32 лет, обратилась с жалобами на постепенно нарастающее нарушение носового дыхания, кровянистые выделения из носа, головную боль, субфебрильную температуру.

При осмотре выявлено опухолевое образование, выполняющее правую половину полости носа. При первом обращении к онкологу пациентка сообщила о том, что она состоит на учете по поводу беременности, срок — 17–18 нед.

По данным первичной КТ, произведенной 29.12.2009 г., правая половина полости носа выполнена патологическим образованием, имеющим гомогенную структуру и четкие контуры, слабоинтенсивно накапливает контраст, дорзально распространяется на верхний край носоглотки, краниально — на нижние решетки этмоидальной кости, медиально и спереди плотно прилегает к правому носослезному каналу. Передне-верхний край медиальной стенки гайморовой пазухи не визуализируется. Произведена биопсия образования с последующим морфологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием материала; микроскопическое описание: опухоль состоит из крупных клеток со светлым ядром неправильной формы и обильной цитоплазмой. Отмечен диффузный тип роста опухоли с незначительной реактивной лимфоцитарной инфильтрацией между опухолевыми клетками. В опухоли встречаются атипичские митозы, апоптотические тельца. Результаты ИГХ исследования: CD45(PD7/26) — позитивная реакция в опухолевых клетках; CD20су(6 L2) — позитивная реакция в опухолевых клетках; CD7(CD7272) — негативная реакция в опухолевых клетках, позитивная в малых лимфоцитах реактивного фона; Cytokeratin pan (AE1 and AE3) — негативная

реакция; Chromogranin A (ДАК-А3) — негативная реакция. **Заключение:** морфологические изменения и иммунофенотип в пользу диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Больная обследована. По данным КТ органов грудной полости патология не выявлена. По данным УЗИ органов брюшной полости и малого таза патологии не выявлено. Произведена трепанбиопсия подвздошных костей; заподозрено очаговое поражение костного мозга крупноклеточной лимфомой, не подтвердившееся при иммунофенотипировании.

Учитывая мнение пациентки, желающей сохранить беременность, принято решение приступить к ЛТ на вовлеченную зону при условии регулярного мониторинга активности заболевания и течения беременности. В режиме стандартного фракционирования проведен курс дистанционной ЛТ; к очагу подведена суммарная очаговая доза 40 Гр. Перенесла лечение хорошо, основные параметры кровотечения сохранились без клинически значимых отклонений от нормы на протяжении всего курса ЛТ. Отмечен острый лучевой мукозит II степени (NCI CTCAE v 3.0), острый лучевой эпителиит II степени (NCI CTCAE v 3.0). Проведена кратковременная симптоматическая терапия, состояние и самочувствие стабилизировались.

Мониторинг течения беременности проводился в ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», мониторинг состояния плода — в клинике репродуктивной медицины «Надія».

Систематический мониторинг развития плода показал отсутствие признаков нарушений развития плода, хромосомных заболеваний либо внутриутробного инфицирования. Беременность развивалась нормально, однако отмечен гипертонус миометрия. В связи с этим принято решение избрать тактику «ожидания и наблюдения». Регулярный контроль течения заболевания не выявил признаков прогрессирования злокачественной лимфомы, что позволило продолжить естественное течение беременности до 32 нед, после чего произведено искусственное родоразрешение пациентки. Ребенок (девочка) родилась здоровой, с весом 2,8 кг, находится под наблюдением педиатра, физическое и интеллектуальное развитие соответствует возрасту; в настоящее время ребенку 2 года, девочка практически здорова.

Пациентка после родоразрешения и обследования (КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза, трепанбиопсия подвздошных костей), в результате которого были выявлены признаки стабилизации процесса, приступила к ПХТ по схеме R-CHOP-21 (ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м², доксорубин 50 мг/м², циклофосфамид 750 мг/м², винкристин 1,4 мг/м² — 1-й день внутривенно капельно, преднизолон 100 мг/м² — внутрь 1–5-й день), проведено 8 курсов. Клинически значимые отклонения со стороны самочувствия, объективного статуса и основных параметров общего и биохимического анализов крови на протяжении всего курса ПХТ выявлены не были. После завершения лечения систематически (1 раз в 3 мес) проводи-

лось контрольное обследование. Пациентка в настоящее время находится в состоянии ремиссии, восстановила работоспособность. Наблюдение за пациенткой и ее дочерью продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения в области диагностики и лечения злокачественных лимфом позволяют с оптимизмом оценивать перспективы пациентов с данной патологией, даже в такой непростой клинической ситуации, когда заболевание развивается на фоне беременности. Разработка алгоритма ведения таких больных требует создания междисциплинарной команды, состоящей из специалистов различного профиля (онколога, радиолога, хирурга-онколога, патоморфолога, акушера-гинеколога, неонатолога, рентгенолога, генетика) с привлечением, в случае необходимости, врачей других специальностей.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Галине и Александру Диденко, ООО «Рош Украина», директору клиники репродуктивной медицины «Надія» Валерию Дмитриевичу Зукину за помощь в организации лечения пациентки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ward FT, Weiss RB. Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; **16**: 397–409.
2. Pohlman B, Macklis RM. Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 2000; **27**: 657–66.
3. Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, Hopfner C, et al. Anaplastic large cell lymphoma of maternal origin involving the placenta. Case report and literature survey. *Am J Surg Pathol* 1997; **21**: 1236–41.
4. Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Torras V, et al. Non-Hodgkin's lymphomas and pregnancy: presentation of 16 cases. *Gynecol Oncol* 1990; **37**: 335–7.
5. Vicdan K, Alaybeyoglu L, Oguz S, et al. Ultrasonographic appearance of non-Hodgkin's lymphoma in a pregnant woman. *Gynecol Obstet Invest* 1996; **41**: 284–5.
6. Barnes MN, Barrett JC, Kimberlin DF, et al. Burkitt lymphoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; **92**: 675–8.
7. Antic N, Colovic M, Cemerikic V, et al. Disseminated Burkitt's-like lymphoma during pregnancy. *Med Oncol* 2000; **17**: 233–6.
8. Drevet C, Rosenau L, Francois S, et al. Management of lymphoblastic lymphomas during pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; **29**: 22–7.
9. Reimer P, Rudiger T, Muller J, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma during pregnancy with successful autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2003; **82**: 305–9.
10. Kirkpatrick AW, Bailey DJ, Weizel HA. Bilateral primary breast lymphoma in pregnancy: a case report and literature review. *Can J Surg* 1996; **39**: 333–5.
11. Steiner-Salz D, Yahalom J, Samuelov A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma associated with pregnancy. A report of six cases, with review of the literature. *Cancer* 1985; **56**: 2087–91.
12. Kurtin PJ, Gaffey TA, Habermann TM, et al. Peripheral T-cell lymphoma involving the placenta. *Cancer* 1992; **70**: 2963–8.
13. Ioachim HL, Moroson H. Lymphoma and pregnancy. Clinical observations and experimental investigations. *Leukemia* 1994; **8**: 201.
14. Dhedin N and Coiffier B. Lymphoma and pregnancy. / EdIn: GP Canellos GP, AT Lister AT, B Young / B, eds., The Lymphomas. New York: Elsevier, 1993: 549–56.

15. **Vieaux JW, McGuire DE.** Reticulum cell sarcoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1964; **89**: 134–5.
16. **Shepherd JJ, Wright DH.** Burkitt's tumour presenting as bilateral swelling of the breast in women of child-bearing age. *Br J Surg* 1967; **54**: 776–80.
17. **Henderson M, Paterson WG.** Perforation of jejunum by reticulum cell sarcoma in pregnancy. *Am J Surg* 1968; **115**: 385–9.
18. **Ludanyi I and Donko A.** Reticulosarcoma in pregnancy. *Zentralbl Gynakol* 1969; **91**: 1609–13.
19. **Finkle HI, Goldman RL.** Burkitt's lymphoma—gynecologic considerations. *Obstet Gynecol* 1974; **43**: 281–4.
20. **Armitage JO, Feagler JR, Skoog DP.** Burkitt lymphoma during pregnancy with bilateral breast involvement. *JAMA* 1977; **237**: 151.
21. **Tunca JC, Reddi PR, Shah SH, et al.** Malignant non-Hodgkin's type lymphoma of the cervix uteri occurring during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1979; **7**: 385–93.
22. **Jones DE, d'Avignon MB, Lawrence R, et al.** Burkitt's lymphoma: obstetric and gynecologic aspects. *Obstet Gynecol* 1980; **56**: 533–6.
23. **Ioachim HL.** Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. Three cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1985; **109**: 803–9.
24. **Roumen FJME, de Leeuw JW, van der Linden PJQ, et al.** Non-Hodgkin lymphoma of the puerperal uterus. *Obstetrics and Gynecology* 1990; **75**: 527–9.
25. **Azouri J, Afif N, Ghosn M, et al.** Primary breast lymphoma. A case report. *J Med Libar* 1992; **40** (4): 202–6.
26. **Bobrow LG, Richards MA, Happerfield LC, et al.** Breast lymphomas. A clinicopathologic review. *Hum Pathol* 1993; **24**: 274–8.
27. **Arber DA, Simpson JF, Weiss LM, et al.** Non-Hodgkin's lymphoma involving the breast. *Am J Surg Pathol* 1994; **18**: 288–95.
28. **Illes A, Banyai A, Jenei K, et al.** Bilateral primary malignant lymphoma of the breast during pregnancy. *Haematologia* 1996; **27** (2): 99–105.
29. **Vicdan K, Alaybeyoglu L, Oguz S, et al.** Ultrasonographic appearance of non-Hodgkin's lymphoma in a pregnant woman. *Gynecol Obstet Invest* 1996; **41** (4): 284–5.
30. **Antic N, Colovic M, Cemerikic V, et al.** Disseminated Burkitt's like lymphoma during pregnancy. *Med Oncol* 2000; **17**: 233–6.
31. **Wang PH, Chao KC, Lin G, et al.** Primary malignant lymphoma of the cervix in pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1999; **44**: 630–2.
32. **Durodola JI.** Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Natl Med Assoc* 1979; **71**: 165–6.
33. **Tsujimura T, Matsumoto K, Aozasa K.** Placental involvement by maternal non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 1993; **117**: 325–7.
34. **Pollack RN, Sklarin NT, Rao S, et al.** Metastatic placental lymphoma associated with maternal human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol* 1993; **81**: 856–7.
35. **Catlin EA, Roberts JD, Erana R, et al.** Transplacental transmission of natural-killer-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1999; **341**: 85–91.
36. **Moore DT, Taslimi MM.** Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a diagnostic dilemma. Case report and review of the literature. *J Tenn Med Assoc* 1992; **85**: 467–9.
37. **Ortega J.** Multiple agent chemotherapy including bleomycin of non-Hodgkin's lymphoma during pregnancy. *Cancer* 1977; **40**: 2829–35.
38. **Zuazu J, Julia A, Sierra J, et al.** Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer* 1991; **67**: 703–9.
39. **Pohlman B, Lyons SA, Macklis RM.** Lymphoma in pregnancy. In: Trimble EL, Trimble CL, eds., *Cancer Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 202–38.
40. **Aviles A, Neri N.** Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; **2**: 173–7.
41. **Redmond GP.** Physiological changes during pregnancy and their implications for pharmacological treatment. *Clin Invest Med* 1985; **8**: 317–22.
42. **Delmer A, Bauduer F, Ajchenbaum-Cymbalista F, et al.** Grossesse et hémopathies malignes: approche thérapeutique. *Bull Cancer* 1994; **81**: 277–86.
43. **Powis G.** Anticancer drug pharmacodynamics. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985; **14**: 177–83.
44. **Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW.** Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; **16**: 337–46.
45. **Glantz JC.** Reproductive toxicology of alkylating agents. *Obstet Gynecol Surv* 1994; **49**: 709–15.
46. **Woo SY, Fuller LM, Cundiff JH, et al.** Radiotherapy during pregnancy for clinical stages IA-IIA Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; **23**: 407–12.
47. **Friedman E, Jones GW.** Fetal outcome after maternal radiation treatment of supradiaphragmatic Hodgkins disease. *CMAJ* 1993; **149**: 281–3.
48. **Cyglar J, Ding GX, Kendal W, et al.** Fetal dose for a patient undergoing mantle field irradiation for Hodgkin's disease. *Med Dosim* 1997; **22**: 135–7.
49. **Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, et al.** Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001; **27**: 1–7.
50. **Herold M, Schnohr S, Bittrich H.** Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3439.
51. **Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al.** CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; **346**: 235–42.
52. **Castelo-Branco C, Torne A, et al.** Mycosis fungoides and pregnancy. *Oncol Rep* 2001; **8**: 197–9.
53. **Echols KT, Gilles JM, Diro M.** Mycosis fungoides in pregnancy: remission after treatment with alpha-interferon in a case refractory to conventional therapy: a case report. *J Matern Fetal Med* 2001; **10**: 68–70.
54. **Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G.** Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004; **72**: 292–295.
55. **Robinson AA, Watson WJ, Leslie K.** Targeted treatment using monoclonal antibodies and tyrosine-kinase inhibitors in pregnancy. *Lancet Oncology* 2007; **8**: 738–743.
56. **Ojeda-Urbe M, Gilliot C, Jung G, et al.** Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *J Perinat* 2006; **26**: 252–5.
57. **Decker M, Rothermundt C, Hollander G, et al.** Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol* 2006; **7**: 693–4.
58. **Herold M, Schnohr S, Bittrich H.** Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 34–9.
59. **Dienstbier Z, Hermanska Z, Zamecnik J, et al.** Children of parents treated for Hodgkin's disease using irradiation and chemotherapy. *Vnitr Lek* 1994; **40**: 163–6.
60. **Germann N, Goffinet F, and Goldwasser F.** Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004; **15**: 146–50.

NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS AND PREGNANCY

O. Ponomarova, V. Medved, A. Kapinos, A. Solovyov, Yu. Tymovska, N. Ogorodnikova, V. Pivnyuk, T. Grushinskaya, T. Gorbatyuk, I. Vovchenko, L. Zakhartseva, M. Nosko, A. Klyusov

Summary. *The article presents a review devoted for monitoring and treatment algorithms of patients with non-Hodgkin's lymphoma during pregnancy. The combination of*

the NHL and pregnancy is rare enough, the opinions of the specialists about the medical tactics are ambiguous. In cases, when the NHL (especially non-aggressive histological subtypes) early stages are identified in the III trimester of pregnancy, the prognosis is rather favourable. However, the aggressive forms of NHL are observed often in pregnant women and is probably due to the young age; the late stage and unusual process localization are identified. Therapeutic strategy in pregnant patients with NHL should be built with taking into account of all aspects of the ratio «risk-usefulness» for the mother and to the fetus. In II and III trimester of pregnancy, all the authors recommend that the full dose mode of polychemotherapy (PCT) from among the most effective, in the case of aggressive NHL — CHOP or R-CHOP (combined regimen, containing rituximab (Mabthera «Roche»). When applied in the early stages of the NHL in pregnant the modern methods of treatment, clinical parameters the course of the disease are similar to those in non-pregnant According to literature

available data, the majority of publications, in which the course of pregnancy, birth, status at birth and the subsequent development of the children of patients with NHL is analyzed after the application of modern PCT. In the vast majority of cases were born normal children. A clinical case management and treatment (LT at involving zone; mode R-CHOP-21,8 courses) of patient with large B-cell non-hodgkin's lymphoma during pregnancy is described. The patient gave birth to a healthy child, which at the present time is 2 years. The patient is in remission.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, pregnancy, chemotherapy, radiation therapy, rituximab (Mabthera).

Адрес для переписки:

Пономарева О.В.
ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
03022, Киев, ул. Васильковская, 45